

DD66175

Patent number: DD66175
Publication date: 0000-00-00
Inventor:
Applicant:
Classification:
- international:
- european:
Application number: DDD66175 00000000
Priority number(s):

Report a data error here

Abstract not available for DD66175

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide



Zusatzpatent zum Patent: —

Anmeldetag: 22. III. 1968 (WP 12 p / 131 014)

Priorität: —

Ausgabetag: 05. IV. 1969

KL.: 12 p, 2

IPK.: C 07 d

DK.:

Erfinder zugleich Inhaber:

Dipl.-Chem. Dr. Heinz Tönjes, Radebeul
Dipl.-Chem. Dr. Karlheinz Heidenbluth, Radebeul
Dr. Joachim Schmidt, Magdeburg

Verfahren zur Herstellung von β -Isoindolinoketonen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von β -Isoindolinoketonen der allgemeinen Formel I, worin Y für ein Wasserstoffatom oder die Nitrogruppe, R₁ für ein Wasserstoffatom oder den Phenylrest, R₂ für Wasserstoff, Niederalkyl- oder Aryloxygruppen stehen und R₃ einen Alkyl-, Aryl- oder substituierten oder unsubstituierten Arylrest bedeutet, wobei R₂ und R₃ auch zu einem gesättigten, isocyclischen Sechsring geschlossen sein können.

N-substituierte β -Aminoketone sind mit verschiedenen Indikationen in die Therapie eingeführt worden, so als Lokalanästhetika, Analgetika oder antikinlinwirksame Verbindungen. β -Aminoketone, die sich vom Isoindolin ableiten, wurden jedoch noch nicht beschrieben. Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der Formel I (siehe Blatt I, Formeln I bis V) wertvolle pharmakologische Eigenschaften zeigen; ferner sind wichtige Vorprodukte zur Herstellung von Isoindolinopropanolen. Erfindungsgemäß erhält man die β -Isoindolinoketone in der Weise, daß man entweder

- a) ein Isoindolin der Formel II, worin Y für Wasserstoff oder die Nitrogruppe steht, bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 100 °C an ein α,β -ungesättigtes Keton der Formel III addiert;
- b) falls Y für Wasserstoff steht,
- c) falls Y für Wasserstoff steht,
- d) ein β -primäres Aminoketon der Formel IV in Dimethylformamid/Tetrahydrofuran bei 60 bis 100 °C mit o-Xylylchlorid oder -bromid zur Reaktion bringt,
- e) falls R₁ für Wasserstoff steht,
- f) das Isoindolin der Formel II, worin Y für Wasserstoff

oder die Nitrogruppe steht, mit einem Keton der Formel V, worin R₂ und R₃ die obengenannte Bedeutung haben, in Gegenwart einer Mineralsäure und unter Zusatz von Formaldehyd unter den Bedingungen der Mannich-Kondensation umsetzt.

In den nachfolgenden Beispielen wird das erfindungsgemäße Verfahren näher erläutert:

Beispiel 1:

- Ein Gemisch von 15,6 g Isoindolin-hydrochlorid, 4,5 g Paraformaldehyd, 13,5 g 4-Chloracetophenon, 100 ml abs. Äthanol und 0,25 ml konz. HCl wird 2 bis 3 Std. am Rückfluß gekocht, wobei man noch etwa 30 Min. weitere 3 g Paraformaldehyd zusetzt. Nach dem Erkalten wird das Hydrochlorid abgesaugt und mit Aceton gewaschen.
- β -Isoindolino-4-chlorpropylphenon-hydrochlorid
- F 213 bis 215 °C (aus Äthanol oder Wasser)
- $C_{17}H_{15}Cl_2NO$ (322, 23); berechnet N 4,35%, gefunden N 4,47%.

Beispiel 2:

- Ein Gemisch von 39,33 g 5-Nitroisindolin-sulfat, 44 g Aceton, 11,5 ml 40%iger Formaldehydlösung und 50 ml Wasser wird 6 Std. am Rückfluß gekocht; nach Verteilen des überschüssigen Acetons im Vakuum wird mit Äther überschichtet und unter guter Kühlung alkalisiert. Aus dem Ätherextrakt fällt man mit trockenem HCl-Gas das Hydrochlorid und kristallisiert aus Äthanol um.
- 4-[5-Nitroisindolino]-butanon-(2)-hydrochlorid; Zers. ab

170 °C.

$C_{15}H_{13}ClN_2O_2$ (270,72); berechnet N 10,35%, gefunden N 10,60%.

Beispiel 3:

Zur Lösung von 7,9 g o-Xylenbromid in 20 ml Dimethylformamid tropft man unter Rühren bei Raumtemperatur das Gemisch von 4,5 g β -Aminopropiophenon, 5 ml Dimethylformamid und 12 ml Triäthylamin, wobei die Temperatur auf etwa 60 °C ansteigt; man rührt noch 2 Std. bei 40 bis 60 °C, verdünnt mit Wasser auf 150 ml und extrahiert erschöpfend mit Benzol. Aus der benzolischen Lösung erhält man mit trockenem Chlorwasserstoff das Hydrochlorid, das aus wenig Äthanol/Aceton (3:1) umkristallisiert wird.

2-Isindolinoäthyl-phenylketon-hydrochlorid; F.: 175 bis 177 °C.

$C_{17}H_{15}ClNO$ (287,77); berechnet N 4,86%, gefunden N 4,74%.

Beispiel 4:

Zu 41,6 g Benzalacetophenon tropft man unter Rühren bei Raumtemperatur 24 g Isindolin und erwärmt anschließend 2 Std. auf dem Dampfbad; nach dem Erkalten wird abgesaugt, mit Essigester gewaschen und umkristallisiert.

(2-Isindolino-2-phenyläthyl)-phenylketon; F.: 124 bis 126 °C (aus Essigester) $C_{25}H_{21}NO$ (327,40)

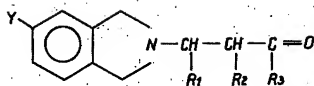
| | C | H | N |
|-----------|-------|------|------|
| berechnet | 84,70 | 6,47 | 4,28 |
| gefunden | 84,37 | 6,46 | 4,51 |

Weitere Beispiele für Verfahrensprodukte der Formel I finden sich in der Tabelle.

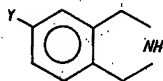
Patentanspruch:

- Verfahren zur Herstellung von β -Isindolinaketonen der allgemeinen Formel (siehe Blatt I, Formeln I bis VI), worin Y für ein Wasserstoffatom oder die Nitrogruppe, R_1 für ein Wasserstoffatom oder den Phenylrest, R_2 für Wasserstoff, Niederalkyl- oder Aryloxygruppen stehen und R_3 einen Alkyl-, Aroalkyl- oder substituierten oder unsubstituierten Aryl-Rest bedeutet, wobei R_2 und R_3 auch zu einem gesättigten, isocyclischen Sechseck geschlossen sein können, dadurch gekennzeichnet, daß man entweder
- a) ein Isindolin der Formel II, worin Y für Wasserstoff oder die Nitrogruppe steht, bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 100 °C an ein α,β -ungesättigtes Keton der Formel III addiert oder, falls Y für Wasserstoff steht,
 - b) ein β -primäres Aminoketon der Formel IV in Dimethylformamid/Triäthylamin bei 60 bis 100 °C mit o-Xylenchlorid oder -bromid zur Reaktion bringt oder, falls R_1 Wasserstoff bedeutet,
 - c) das Isindolin der Formel II, worin Y für Wasserstoff oder die Nitrogruppe steht, mit einem Keton der Formel V, worin R_2 und R_3 die obengenannte Bedeutung haben, in Gegenwart einer Mineralsäure und Zusatz von Formaldehyd unter den Bedingungen der Mannich-Kondensation umsetzt.

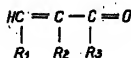
Hierzu 1 Blatt Formeln, 1 Blatt Tabellen



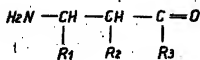
(I)



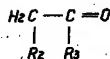
(II)



(III)



(IV)



(V)

Tabelle:

Weitere Verfahrensprodukte der allgemeinen Formel I

| Bei- spiel | Y | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Schmp. °C (Lösungsmittel) | Summenformel (Mol.-Gew.) | N-Best. ber./gef. |
|---------------|------------------|----------------|---|--|-------------------------------------|---|----------------------|
| 5 | H | H | H | -CH ₃ | 165 bis 167 (Äthanol/ Aceton) | C ₁₂ H ₁₈ ClNO (225,71) | 6,21 6,04 |
| 6 | H | H | -CH ₃ | -CH ₃ | 118 bis 120 (Aceton) | C ₁₃ H ₁₈ ClNO (239,73) | 5,84 5,87 |
| 7 | H | H | - | (CH ₃) ₄ | 180 bis 183 (Äthanol) | C ₁₅ H ₂₂ ClNO (265,77) | 5,27 5,30 |
| 8 | -NO ₂ | H | H | -C ₆ H ₅ | 270 (Zers.) (Wasser) | C ₁₇ H ₁₇ ClN ₂ O ₃ (332,79) | 8,42 8,62 |
| 9 | H | H | H | -C ₁₀ H ₇ | 169 bis 172 (Butanol) | C ₂₁ H ₂₈ ClNO (337,83) | 4,14 3,92 |
| 10 | H | H | -CH ₃ | -C ₆ H ₅ | 85 bis 86 (Petroläther) | C ₁₈ H ₁₈ NO (265,32) | 5,28 4,95 |
| 11 | H | H | H | -C ₆ H ₄ -p-OH | 204 bis 208 (Wasser) | C ₁₇ H ₁₅ ClNO ₂ (303,77) | 4,61 4,70 |
| 12 | H | H | H | -C ₆ H ₄ -p-OCH ₃ | 201 bis 205 (Wasser) | C ₁₈ H ₁₆ ClNO ₂ (317,80) | 4,41 4,10 |
| 13 | H | H | H | -C ₆ H ₄ -p-OC ₃ H ₇ | 164 (Wasser) | C ₂₀ H ₂₄ ClNO ₂ (345,86) | 4,06 4,14 |
| 14 | -NO ₂ | H | H | -C ₆ H ₄ -p-OC ₃ H ₇ | 206 bis 208 (Wasser) | C ₂₀ H ₂₃ ClN ₂ O ₄ (390,86) | 7,17 7,13 |
| 15 | H | H | H | -C ₆ H ₄ -p-OC ₆ H ₅ | 148 (Wasser) | C ₂₁ H ₁₈ ClNO ₂ (359,87) | 3,90 3,78 |
| 16 | H | H | H | -C ₆ H ₄ -3,4- (OCH ₃) ₂ | 195 bis 200 (Äthanol) | C ₁₉ H ₁₆ ClNO ₂ (347,83) | 4,03 3,97 |
| 17 | H | H | -OC ₆ H ₅ | -C ₆ H ₅ | 163 bis 164 (Dioxan) | C ₂₁ H ₂₂ ClNO ₂ (379,88) | 3,69 3,47 |
| 18 | H | H | -OC ₆ H ₄ - p-Cl | -C ₆ H ₅ | 152 bis 153 (Essigester) | C ₂₃ H ₂₁ Cl ₂ NO ₂ (414,32) | 3,38 3,89 |